ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ-РЕГУЛЯТОРОВ НЕЙРОГЕНЕЗА И АПОПТОЗА В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ ЭПИЗОДИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ АМИЛОИДОГЕННЫМИ ФОРМАМИ БЕЛКА А-СИНУКЛЕИНА У СТАРЕЮЩИХ МЫШЕЙ

Ратмиров А.М., Соловьева О.А., Калинин И.А., Грудень М.А.

ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва,
Россия
ratmirov1@gmail.com.

В настоящее время установлено, что ряд нейродегенеративных заболеваний, например, болезнь Паркинсона связан с нарушениями сворачивания одного из ключевых биомаркеров заболевания-белка α -синуклеина (α -syn) с образованием амилоидогенных структур. Особый интерес представляют исследования, связанные с изменением активности генома нервных и глиальных клеток в условиях образования при старении в мозге амилоидогенных агрегатов α -syn и нарушения при этом процессов обучения и памяти. Целью данной работы явилось изучение эффектов интраназального введения олигомерных структур α -syn на память животных, а также особенностей экспрессии генов регуляторов дифференцировки (*S100a6*) и апоптоза (*Casp-8*, *Casp-9*) клеток мозга, а также сигнального пути Notch (*Numb*, *Notch2*) в релевантных структурах мозга стареющих мышей. Объект исследования - 12-ти месячные мыши самцы C57Bl/6, которым интраназально вводили в течении 14-ти дней раствор полученных и морфологически охарактеризованных *in vitro* олигомеров α -syn или физиологический раствор. Поведенческой моделью служил тест «Распознавание нового объекта» (РНО). Экспрессию генов изучали в гиппокампе, фронтальной коре и мозжечке мозга методом ПЦР в реальном времени. Для анализа данных использовали пакет программ «Statistika7». В результате поведенческих экспериментов было обнаружено нарушение эпизодической памяти у животных, так, в сеансе обучения мыши, получавшие олигомеры α -syn, демонстрировали более высокую подвижность по показателю пройденной дистанции ($p < 0,05$). В день тестирования нового объекта длина пройденной дистанции в экспериментальной и контрольной группах не различалась ($p < 0,07$). Суммарное время обследования знакомого и нового объектов в сеансах обучения и тестирования было значимо выше у мышей, получавших олигомеры α -syn, чем у животных с физиологическим раствором. Данное временное увеличение было обусловлено более высоким показателем времени исследования знакомого объекта. Время исследования нового объекта в сеансе тестирования не различалось между группами. Индекс дискриминации (разница во времени, затрачиваемом на изучение новых и знакомых объектов относительно общего времени, затраченного на исследование объектов) у животных экспериментальной группы был существенно ниже, чем в контроле. Показано специфическое изменение паттерна экспрессии генов нейрогенеза /апоптоза, а также Notch – системы сигнальной трансдукции в изученных структурах мозга. Обнаружено увеличение количества связей и изменение их качественной наполненности между поведенческими параметрами и уровнем экспрессии изучаемых генов при действии олигомеров α -syn по сравнению с контрольными мышами как на стадии обучения, так и тестирования в модели РНО; снижение количества внутривнутриструктурных взаимосвязей между экспрессией изучаемых генов в

гиппокампе, что, вероятно, можно объяснить деструктивным влиянием токсических амилоидогенных структур α -syn на генетический аппарат клеток гиппокампа. Отмечено появление новых связей между экспрессией генов апоптоза и генов сигнальной трансдукции Notch в фронтальной коре, а также новые межструктурные взаимосвязи экспрессии генов *S100a6* и *Notch2* в системе мозговых структур гиппокамп/мозжечок, что, вероятно, связано с различными векторами их экспрессии в данных структурах мозга у стареющих мышей.

SPECIFICITY OF GENE-REGULATORS OF NEUROGENESIS AND APOPTOSIS EXPRESSION UNDER CONDITION OF IMPAIRED EPISODIC MEMORY BY AMYLOIDOGENIC FORMS OF A PROTEIN A-SYNUCLEIN IN AGING MICE

Ratmirov A.M., Solovieva O.A., Kalinin I.A., Gruden M.A.

P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia
ratmirov1@gmail.com

Currently, it is clear that a number of neurodegenerative diseases such as Parkinson disease, is connected to misfolding of protein α -synuclein (α -syn) as a key biomarker with a following formation of amyloidogenic structures. Changes in genomic activity in glial and neuron cells during formation of α -syn amyloids along with impaired memory and learning capability under aging is of the particular interest. The aim of the study is to investigate the effects of intranasal inoculation of α -syn oligomeric structures on memory and specificity of expression of genes regulators of differentiation (*S100a6*), apoptosis (*Casp-8*, *Casp-9*) and signal transduction (*Numb*, *Notch2*) in different structures of the brain of aging animals. The object of the study were 12 months male mice C57Bl/6. During 14-th days period animals had a nasal injection per day of the α -syn oligomer solution or saline. The α -syn oligomers were produced and morphologically characterized *in vitro*. In the study the "Novel Object Recognition Test" (NOR) was used as behavioral model. The gene expression was studied in the hippocampus, frontal lobe and brain cerebellum with the usage of qPCR. Acquired data was analyzed by «Statistika 7.0» software. Behavioral experiments have shown that experimental animals were more active compare to controls in terms of total traveled distance ($p < 0.05$) during training session. On a day of the novel object testing there was no difference in the length of passed distance between experimental and control groups ($p < 0.07$). The total time of examination of familiar and novel objects during training and testing was significantly higher of those animals that were exposed to α -syn oligomers than, of those that were administered with saline. This time raise is a result of an increase of the examination time of a familiar object. The examination time of the novel object during test session was the same in two groups. Discrimination index (time difference between examination of familiar and novel object divided by the total time spend examining objects) of experimental group was substantially lower than of the control group. A specific change of neurogenetic

/neuroapoptotic gene expression pattern and Notch signal transduction system in relevant brain structures was displayed. An elevated number of links and change of their inner quality was discovered between behavioral parameters and level of the gene expression under the influence of α -syn oligomers compare to controls on training and test session of NOR model; a decrease in number of intrastructural links of gene expression in hippocampus, which may be explained by destructive influence of toxic amyloidogenic structures of α -syn upon hippocampal genome. In addition, it was noticed a formation of novel interlinks between apoptotic gene expression and genes of Notch signal transduction pathway in frontal lobe. Plus, formation of the novel interstructural connections between *S100a6* & *Notch2* gene expression in the brain hippocampus/cerebellum system, which is the most likely connected with different vectors of their expression in examined mice aging brain structures.